

長期低濃度石綿曝露者から経気管支的に採取した 生検肺組織の病理学的研究

— 蒸気機関車修理工場従業員 33 名の解析 —

矢吹泰行* 今村正克* 平賀洋明**

* 札幌医科大学病理学第 1 講座 (主任 菊地浩吉 教授)

** 札幌鉄道病院呼吸器内科

Histopathological and Electronmicroscopical Analysis of Transbronchially Biopsied Lung Tissues of 33 Workers with a Low Level Asbestos Exposure over a Long Time

Yasuyuki YABUKI*, Masakatsu IMAMURA*
and Yohmei HIRAGA**

* Department of Pathology (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. K. Kikuchi)

** Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways

Light-and electron-microscopical analysis was made on biopsied specimens of lung tissues from workers who have been exposed occupationally to asbestos for a long duration. Ninety biopsied pieces of lung tissues were obtained transbronchially from 33 patients. These patients were randomly selected from a group of 96 workers who were suspected of having clinically asbestosis.

Asbestos-bodies were detected histologically in all 33 patients with serial paraffin sections, and these bodies usually appeared in areas adjacent to the bronchiole-alveolar walls, alveolar macrophages as well as the fibroblasts in the peribronchiolar areas. Lymphocytic infiltrations were seen in 28.9% of the specimens. Most of these reactions were not remarkable. More than half of the specimens showed perivascular fibrosis (61.4%) and fibrous thickening of the pleural and subpleural portions with various degrees of mesothelial hyperplasia (97.1%), and an accumulation of dust cells. However, the asbestos-body was rarely seen in these fibrous areas as opposed to the bronchiole-alveolar lumen and wall. In contrast, electronmicroscopic examinations showed that freeuncoated asbestos fibers were frequently observed in the perivascular stroma and peri-or intra-cytoplasmic spaces of dust cells.

These results suggest that transbronchially biopsied specimens are useful and decisive for the diagnosis of asbestosis, and that uncoated fine asbestos fibers demonstrated electronmicroscopically rather than asbestos bodies might play a more important role for the pathogenesis of asbestosis.

(Received June 17, 1985 and accepted August 5, 1985)

Key words: Asbestosis, Asbestos Body, Biopsy, Uncoated asbestos fiber

1 緒 言

石綿(asbestos)は今日、さまざまな機械器具、建材および日常生活用品にいたるまで広く利用されている^{1,2)}。しかし一方では、重篤な塵肺症の原因となることが知られるようになり、職場や都市環境での石綿による人

体汚染が憂慮されている²⁻¹¹⁾。石綿はさらに、高率に悪性腫瘍、特に肺癌や胸膜中皮腫の発生に関与することが知られ^{8,12-16)}、最近はまだ、明確な石綿曝露歴を持たず、しかも臨床的にも石綿症の診断がつかなかった人にも、肺組織から石綿が高頻度に分離されている。これらは、死後剖検によってはじめて石綿症と診断され

る症例であり、公害との関連も注目されてきている^{17,18)}。

石綿の鉱石は、化学的性状や線維の形態の異なる *serpentine* と *amphibole* の2群に大きく分類され、今日、世界的に広く用いられている工業用石綿は、前者に属するクリソタイルを主成分としている^{2,9,10)}。このクリソタイルの石綿線維 (*asbestos fiber*) は、経気道的に吸入されたのち、呼吸細気管支や肺胞管の表面に吸着したり、肺胞壁につきささり、マクロファージに貪食されしだいに細分化され、胸膜直下や肺下葉の細気管支周辺などに沈着してくると考えられている^{2,10,19)}。石綿線維は、幅 $0.1\sim 1.5\mu\text{m}$ 、長さ $0.5\sim 50\mu\text{m}$ と微細であり、これを直接光学顕微鏡で観察することは困難で、石綿線維吸入後1~数カ月経って、線維の表面にヘモンデリンと蛋白質よりなる外被 (*envelope*) を得てその直径を増し、特有の形態を示す石綿小体 (*asbestos body*) となり、はじめて石綿症を病理組織学的に診断できるのである^{7,10,19~21)}。従って現在は、石綿曝露歴、胸部X線異常陰影に加えて、喀痰や肺組織中に石綿小体を確認することが、石綿症診断の大きな決め手となっている^{2,6,10,21)}。

しかし、剖検肺や開胸的肺生検によって、広い範囲の肺組織を検索できる場合はともかく、経気管支的生検により得られた小さな肺組織の検索によって石綿小体を確認することは、これまで困難であるとされてきた¹⁰⁾。一方、環境汚染の増加と石綿症、あるいは石綿関連疾患として重視されてきた肺癌や胸膜中皮腫への認識が高まるなかで、低濃度石綿曝露者に対し、経気管支的肺生検という比較的軽い侵襲により、石綿症診断がなされれば臨床的意義は極めて大きい。

我々は、断熱材として石綿を常時使用する某蒸気機関車修理工場に過去15~40年間勤務し、低濃度の石綿に長期間曝露したと考えられる従業員で、胸部X線上石綿症の疑われた33名に対し、経気管支的肺生検を施行し、光顕的に石綿小体の有無を検索することを試みた。また同時に肺組織の病理学的所見との関連についても検討し、一部症例については電顕的検索もおこない、石綿線維や石綿小体の存在と、間質の線維化を主体とする石綿症発生との関連について考察を加えた。

2 研究対象と方法

2.1 対 象

国鉄某工場 (従業員数1743名) の昭和54年における集団検診で、なんらかの胸部異常陰影が指摘されたのは302名であった。さらに直接撮影で明らかな肺結核症や膿胸などの16名を除外した286名のうち、石綿

症の疑われたもの、すなわち、石綿曝露歴を有し、しかも胸部X線上、胸膜肥厚や石灰沈着および肺野病変を有したのは96名であり、このなかから無作為的に33名を抽出し、経気管支的肺生検をおこなった。この33名の多くは、昭和20~30年頃同工場に就職したが、同一職場に留まって蒸気機関車の修理過程で石綿巻き作業に直接従事した人のほか、その周辺で他の作業に従事していた人も含まれ、数年前、蒸気機関車が完全に廃止されるまでの間、短かい人で15年、長い人で約40年間、工場内での作業中に長期間の低濃度石綿曝露があったと考えられる。肺生検時の年齢は46歳から56歳、平均51.3歳で、全て男性である。全員自覚症状はほとんど認めない。

2.2 採取方法と部位

肺生検は、X線透視下で *bronchofiberscope*、または *flexible bronchocatheter* を用い、原則として左右どちらか一方 (X線学上異常陰影の著明な側) の B^4 および B^8 の末梢から組織片を採取した。通常、同一人から2個ないし3個ずつ採取したので、最終的に我々が病理組織学的に検索しえた組織片の数は総計90個であった。その内訳は、右肺 B^4 : 15個、右肺 B^8 : 16個、左肺 B^4 : 21個、左肺 B^8 : 18個で、残り20個のうち、右 B^1 : 1個、右 B^9 : 1個、右肺で採取部位不明のもの: 4個、左肺 B^9 : 1、左肺 B^{10} : 1、左肺で採取部位不明のもの: 4個、採取部位不明のもの: 8個である。

2.3 光顕的観察

2.3.1 標本作製の方法

採取肺組織片の大きさは、およそ 0.2cm^3 で、採取直後に10%ホルマリン液で2~5日間の固定後、型のごとくパラフィンに包埋、通常は各組織片ごとに15枚の連続切片を作製し、H-E染色後鏡検した。このほか他に切片を作って鉄染色 (*Berlin blue* 染色) をも行い、また一部については偏光顕微鏡を用いて石綿小体中心部の *core* についての検索を行った。

2.3.2 石綿小体の光顕的観察方法

全染色切片の全視野を光学顕微鏡 (対眼レンズ10倍、対物レンズ40倍) で観察し、石綿小体の発見につとめ、各標本ごとに石綿小体の総数が、全視野で5個以上存在するものを (+)、1~4個のものを (○) とした。15枚の連続切片について石綿小体の発見できなかったものについては、さらに10~20枚以上の連続切片の作製をおこなって石綿小体発見につとめたが、それでもなお発見できなかったものを (—) とした。

2.3.3 肺組織片の光顕的観察方法

生検肺組織内に観察される病理組織学的変化につい

ては、血管、細気管支周辺の結合組織の増加が主体で、肺胞隔の肥厚も一部に観察されたがそれらはともに間質の線維化に含めた。塵埃細胞や肺胞内マクロファージ、リンパ球浸潤などの有無について着目し、それぞれその程度が強いものからほとんど見られないものまで(+)、(+), (-)の程度分けを行い、これらの変化を石綿小体の有無、頻度との関係について検討を加えた。

2.4 電顕的観察方法

電顕観察は、光顕検索を行った33症例のうち無作為的に抽出した14症例について行った。すなわち前述の経気管支的肺生検の際に、光顕標本作製のための生検に加え、1ないし2個、合計17個の組織片(0.2 cm³)を採取、ただちにphosphate-buffered 10% formalin液(pH 7.2)で固定、1% osmium 酸で1時間後固定後、型のごとくepon樹脂に包埋、薄切後、uranyl acetateの単独染色を行い、大型電子顕微鏡(日立H-500)により観察写真撮影を行った。

3 結 果

3.1 石綿小体の光顕的観察

生体内に吸入された石綿の微細線維は、電子顕微鏡あるいは、アルカリ処理による抽出法で位相差顕微鏡を用いることにより、はじめて検索が可能で、そのままでは光学顕微鏡での観察はほとんど不可能であるといわれる。しかし、肺組織内で微細線維表面に蛋白質や鉄成分を付着することにより大きさを増し、この場合には通常の光学顕微鏡によっても比較的容易に同定、観察ができるようになる。これが石綿小体(asbestos body)と言われるもので、長さ10~100 μm(通常は30~50 μm)、幅3~5 μmの亜鈴状、数珠玉状、分節状、太鼓ばち状などと表現される特徴ある形態を示し、色調は黄褐色で、鉄反応が強陽性である^{2,7,10,19,20}。このような形態的特徴を示す定型的な石綿小体を、我々の今回の生検肺組織の検索で多数観察することができた(Fig 1-4)。このほか、定型的形態は示さないが、石綿小体と全く同様の色調、染色性を示すより小型、不定型の細片がしばしば観察され、これらは定型的な石綿小体の周辺に散在することが多いことから、この細片を手掛りに連続切片を検索してゆくことにより、定型的な石綿小体を発見する場合もあった。石綿小体のほか、炭素粒子、アルミニウム、ガラス線維、雲母などの珪酸塩も表面に蛋白質や鉄成分を付着して類似構造を呈し、これらを鉄さび小体(ferruginous body)と総称する。石綿小体との鑑別が問題となるが、石綿小

体の場合は、その中心をなす石綿線維が無色透明で、しかもガラス線維より細いことなどから、他の鉄さび小体と区別することは比較的容易である。時には偏光顕微鏡を用いて石綿線維に特有の偏光性を確認することも試みた(Fig. 5)。石綿小体は、通常、肺胞内のマクロファージあるいは肺胞壁、細気管支壁のマクロファージや間質細胞内、あるいはその上に重なるようにして観察される場合がほとんどで、時には異物型多核巨細胞内に貪食されている場合もあった(Fig. 6)。後述のように炭塵の沈着はもっぱら増生した間質結合組織内に認められたが、石綿小体のような部分に観察されることはむしろ少なかった。

3.2 石綿小体の頻度

3.2.1 生検肺組織における石綿小体の頻度

33名の肺生検により得られた、90個の組織片の各々から作製した、15枚ないしそれ以上の連続切片H・E染色標本を観察し、90個中72個(80.0%)に石綿小体陽性の結果を得た(Table 1)。これらの採取部位別頻度をみてみると、右肺B⁴: 86.7%, 右肺B⁸とB⁹: 76.5%, 左肺B⁴: 90.4%, 左肺B⁸, B⁹とB¹⁰: 60.0%と、右肺の中葉および左肺の上葉舌区より採取した場合が、右肺および左肺の下葉より採取した場合より高い発見率であった。

3.2.2 個人あたりの石綿小体の頻度

確認された石綿小体の合計は195個で生検組織標本1枚あたりの平均は195/90=2.17個であった(Table 2)。多い場合は標本1枚あたり15個もの石綿小体を確認できた(症例20)が、詳細な観察にもかかわらず、18個の生検組織片においては石綿小体を発見できなかった。石綿小体が5個以上観察された組織片(+)は13個(14.4%)で、石綿小体が1~4個観察されたもの(+)は59個(65.6%)であった。個人別にみると、33名全員において少なくとも1個の石綿小体が観察され、今回生検を施行した全員が石綿症であることがあらためて確認された。

3.3 肺組織病変と石綿小体との関連 (Table 3)

3.3.1 注目された病理学的所見

生検された肺組織片はかなり小さなものであり、そこから得られる情報、すなわち病理組織学的異常像は限定されたもので、胸部X線上で指摘された異常陰影のすべてを説明することは不可能である。しかし、多くの肺組織標本において、広汎な炭塵沈着とともに、血管、気管支周辺の線維性肥厚、胸膜肥厚、リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤などが観察された。以下にこれらの病理所見と石綿小体との関連について述べる。

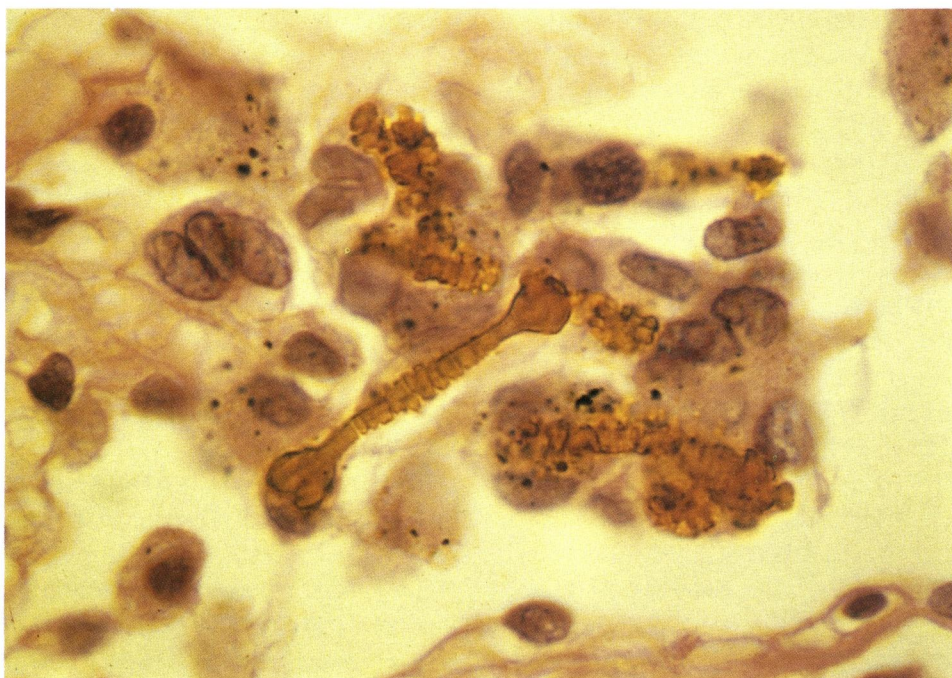


Fig. 1 A microscopic view of asbestos-body clusters attached to or phagocytosed by macrophages. $\times 600$. H. E.



Fig. 2 Asbestos-body in the alveolar lumen. $\times 400$. H. E.

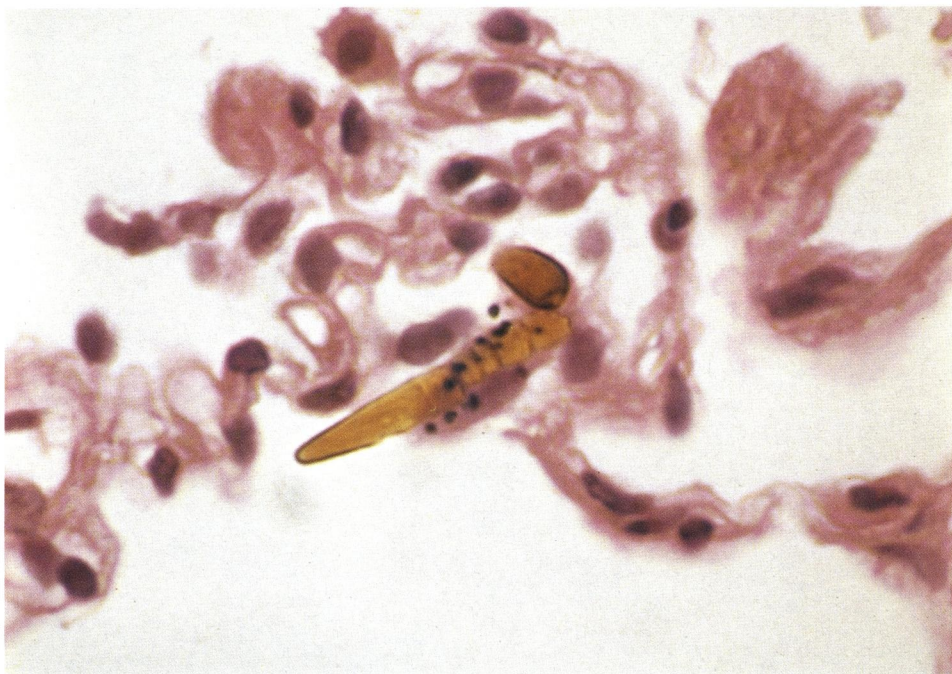


Fig. 3 Asbestos-body attached to an alveolar wall. $\times 600$. H. E.

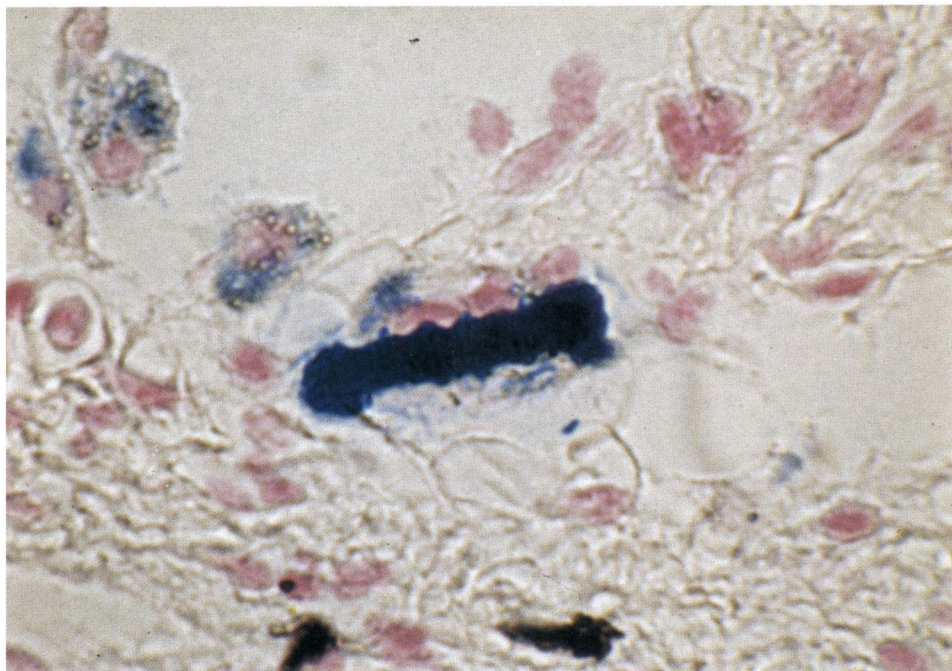


Fig. 4 Asbestos-body showing a strongly positive reaction by ion stain. $\times 600$. H. E.

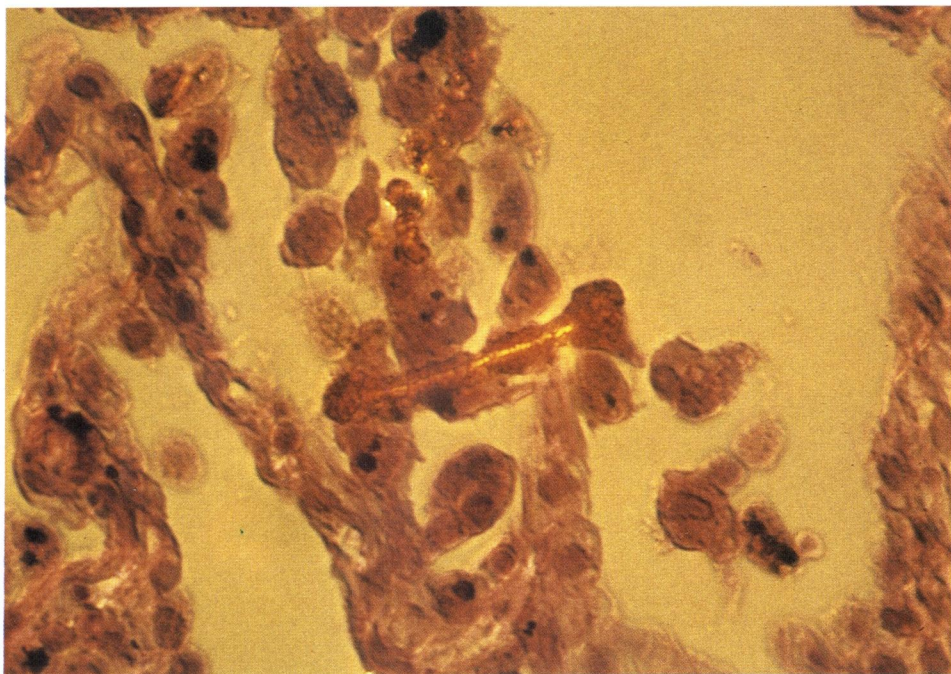


Fig. 5 Asbestos-body with reflecting core by polarized light microscope. $\times 400$.

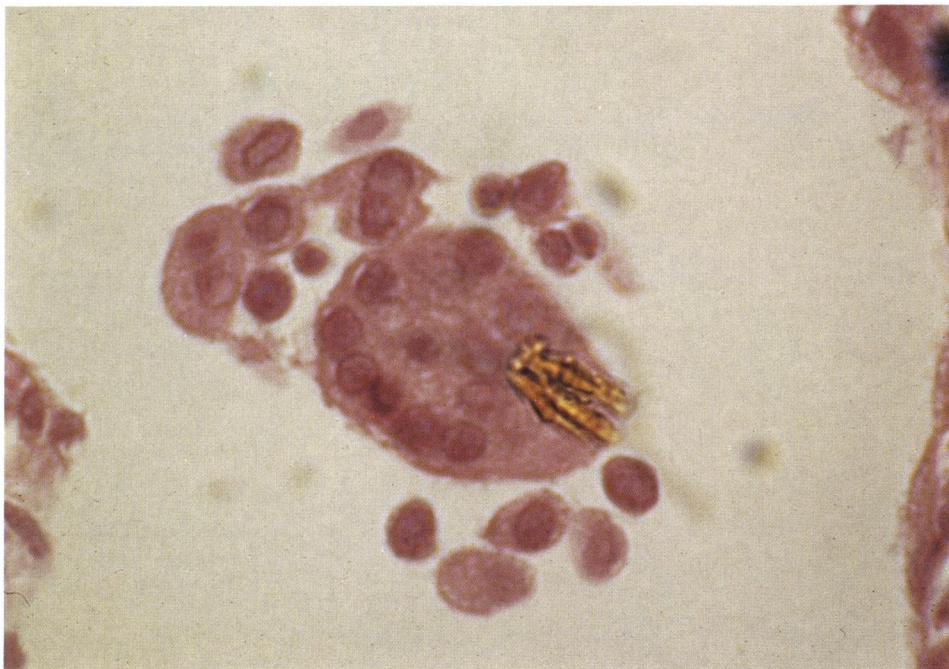


Fig. 6 Small asbestos-bodies phagocytosed by multinucleated giant cells. $\times 600$. H. E.

Table 1 Identification of asbestos-body in the lungs.

asbestos-body	right lung			left lung			unknown	total
	B ⁴	B ^{8,9}	others	B ⁴	B ^{8,9,10}	others		
—	2/15	4/17	0/5	2/21	8/20	1/4	1/8	18/90
+	11/15	11/17	3/5	14/21	11/20	2/4	7/8	59/90
++	2/15	2/17	2/5	5/21	1/20	1/4	0/8	13/90
% of asbestos-body	13/15 (86.7)	13/17 (76.5)	5/5 (100)	19/21 (90.4)	12/20 (60.0)	3/4 (75.0)	7/8 (87.5)	72/90 (80.0)

Table 2 Number of asbestos-body identified in each biopsied specimen.

case No.	age	duration of exposure	No. of specimen	No. of asbestos-body of each specimen (total)		mean No. of asbestos-body
1.*	51	30	5	4, 4, 2, 1, 1	(12)	2.4
2.*	54	40	2	1, 0	(1)	0.5
3.	50	24	3	5, 5, 1	(11)	3.67
4.*	51	31	1	1	(1)	1
5.*	47	31	1	1	(1)	1
6.*	52	35	3	3, 2, 1	(6)	2
7.*	48	23	5	3, 1, 1, 1, 0	(6)	1.2
8.	53	38	4	1, 0, 0, 0	(1)	0.25
9.*	54	35	2	3, 2	(5)	2.5
10.*	52	31	4	5, 1, 1, 0	(7)	1.75
11.	50	33	4	4, 3, 0, 0	(7)	1.75
12.*	56	33	2	1, 0	(1)	0.5
13.	49	22	2	4, 3	(7)	3.5
14.	46	29	3	6, 5, 1	(12)	4
15.	49	25	3	7, 5, 3	(15)	5
16.	55	32	3	5, 3, 1	(9)	3
17.	49	34	2	4, 0	(4)	2
18.*	50	27	3	1, 1, 1	(3)	1
19.*	53	33	3	5, 4, 1	(10)	3.33
20.	50	31	4	15, 3, 3, 0	(21)	5.25
21.	48	30	3	5, 3, 2	(10)	3.33
22.	48	21	3	3, 2, 1	(6)	2
23.*	53	38	3	4, 2, 0	(6)	2
24.	49	26	1	1	(1)	1
25.	51	28	3	2, 2, 1	(5)	1.67
26.	53	30	2	2, 2	(4)	2
27.	52	37	4	2, 1, 1, 0	(4)	1
28.*	55	27	2	1, 0	(1)	0.5
29.*	51	35	3	5, 3, 0	(8)	2.67
30.	55	31	1	7	(7)	7
31.	50	35	2	1, 0	(1)	0.5
32.	43	26	2	1, 0	(1)	0.5
33.	54	30	2	1, 0	(1)	0.5
total			90		(195)	2.17

*Electromicroscopic observations were performed.

Table 3 Correlations of asbestos-body and histopathological findings.

histological characteristics		grading of identified asbestos-body			total
		++	+	-	
stromal fibrosis	++	3	14	3	20
	+	7	19	5	31
	-	2	24	6	32
total		12	57	14	83
pleural thickening	++	1	15	1	17
	+	1	15	1	17
	-	0	1	0	1
total		2	31	2	35
infiltrating macrophages	++	4	5	0	9
	+	8	53	15	76
	-	0	0	5	5
total		12	58	20	90
infiltrating lymphocytes	++	0	1	0	1
	+	1	16	8	25
	-	10	43	11	64
total		11	59	19	90

3.3.2 間質の線維化と石綿小体の関連 (Table 3)

90個の生検肺組織中、間質の線維化、すなわち血管、気管支周辺を主体とした線維性結合組織の増加については、標本上肺間質成分が微少なものを除き、情報の得られた83個のうち、高度ないし中等度のもの (Fig. 7) が20個 (+), 軽度もしくは組織片のごく一部だけにみられるもの (+) が31個で残りの32個においては、間質の線維化は観察されなかった。(+)および(+)のものあわせて51個中、石綿小体が検出されたものは43個 (84.3%) であったが、石綿小体はもっぱらその周辺のやや肺気腫状に拡張した肺胞内やほとんど正常と考えられる肺胞壁、肺胞管、細気管支壁のマクロファージや間質細胞の内外に観察された (Fig. 1-3)。一方、血管や気管支周辺など増生した間質結合組織には、炭塵様の黒色顆粒を貪食した多数の塵埃細胞が存在したが、これらと石綿小体が同時に観察されることはむしろまれであった。また間質の線維化が認められなかった32個の組織片中26個 (81.3%) に石綿小体が認められ、いずれも肺胞内マクロファージの内外、またはほとんど正常と考えられる肺胞壁中の内外に観察された。以上のように石綿小体と間質結合組織の線維性増生との直接的な因果関係は認められなかった。

3.3.3 臓側胸膜の肥厚と石綿小体の関連 (Table 3)

臓側胸膜は、胸膜中皮細胞と、その直下に存在する疎性結合組織、弾性線維などによってその存在が確認さ

れ、90個中35個の生検組織内に観察することができたが、1個を除く34個において、いずれも軽度ではあるが、炭塵沈着を伴う膠原線維の増加と線維芽細胞の増生が認められ、多くは中皮細胞の腫大変化が観察された (Fig. 8, 9)。胸膜の線維性肥厚の程度と石綿小体の数、頻度との関連は認められなかったが、胸膜の肥厚を伴う34例中32例に石綿小体が存在した。

3.3.4 マクロファージと石綿小体の関係

マクロファージの存在を認めない標本はわずかに5個のみであり、石綿小体のみられた70例のすべてにマクロファージの存在がみられた。また石綿小体の多くには、核の腫大や胞体の増大を伴うマクロファージの付着像や貪食像、時には異物型多核巨細胞による貪食像までみられたことにより、石綿小体とマクロファージの密接な関係が示唆された。またこれら塵埃細胞ともよばれるマクロファージは、先に述べたように、炭塵と考えられる黒色顆粒を細胞質内に豊富に含み、増生した間質内、すなわち、血管、気管支周辺や胸膜直下に、しばしば集簇をなして存在した。これら間質の増生を伴う塵埃細胞の集簇は観察した組織標本のほとんど全てに観察され、間質結合組織の増生に何らかの関係を有する可能性が充分考えられた。一方石綿小体は、通常は、これら間質の増生を伴う塵埃細胞の集簇からやや離れた位置に存在することが多くみられた (Fig. 10)。

3.3.5 間質のリンパ球浸潤

生検肺組織内に高度な炎症像をみることはなかったが、15名より得られた26個にリンパ球浸潤を認めた。リンパ球は間質結合組織や肥厚性肺胞隔壁内に存在したが (Fig. 11)、石綿小体や塵埃細胞を多数認めてもリンパ球浸潤のない例も多く存在した。

3.4 電顕所見**3.4.1 生検肺組織の電顕的病理所見**

電顕的観察を行った14名からの17個の組織標本中、14個に、血管または細気管支周辺に広がる線維性結合組織が認められ、そのなかに多数の塵埃細胞が存在した。塵埃細胞の多くは、結合組織の主体を占める豊富な膠原線維間に細長い細胞質を伸ばし、細胞質内には電子密度の高い大小の貪食胞 (phagosome), リソゾーム (lysosome) などが観察され、マクロファージ由来と考えられるものがほとんどであったが、一部には発達した粗面小胞体をもつことなどから、線維芽細胞に類似する細胞も認められた。貪食胞は、直径2μm内外のものが多く、限界膜内に大小の円形あるいは不定形顆粒を容れ、このほかしばしばクリソタイルの石綿線維 (asbestos fiber) と考えられる幅150~500μm、長さ

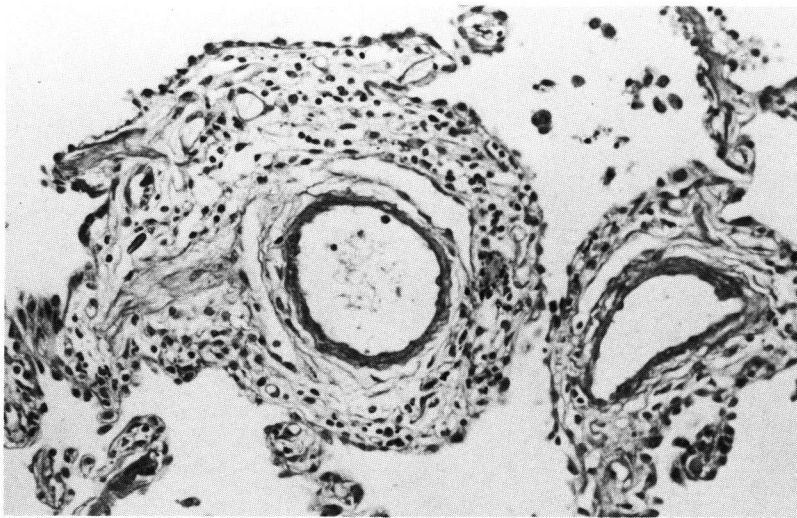


Fig. 7 Fibrosis of perivascular areas in the pulmonary parenchyma. $\times 200$. H. E.

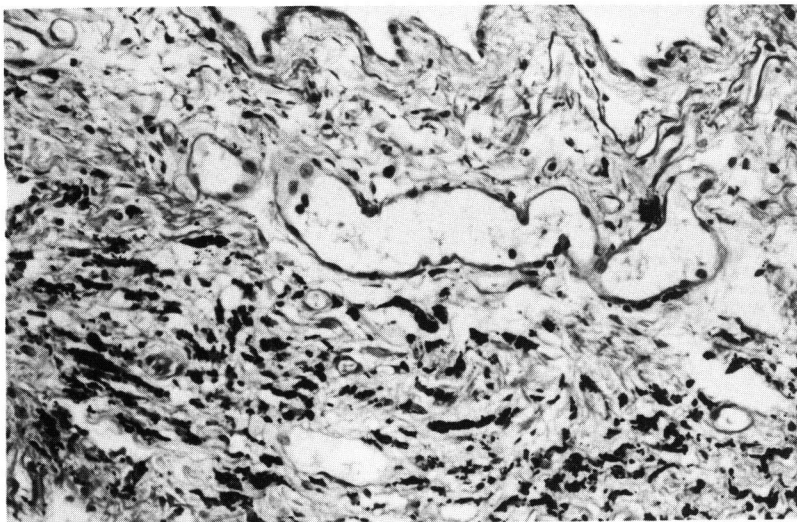


Fig. 8 Fibrous thickening of pleural and subpleural portions. Many dust cells are also shown in this area. $\times 200$. H. E.

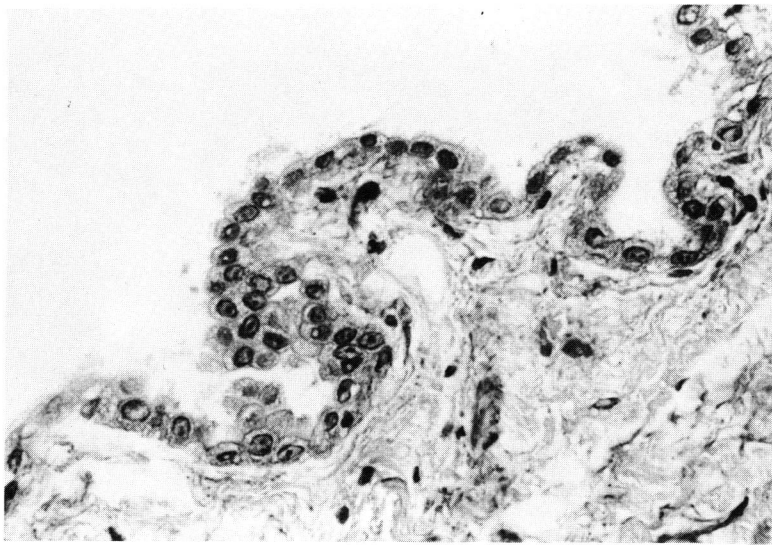


Fig. 9 Mesothelial cells showing prominent nuclei and clear nucleoli. $\times 200$. H. E.

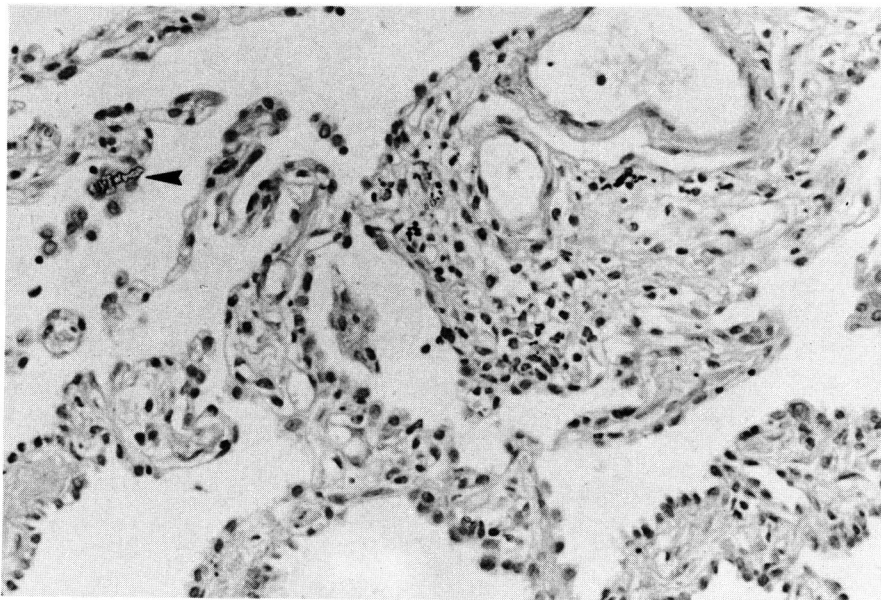


Fig. 10 Asbestos-body phagocytosed by macrophages (arrow). Fibrous thickening is demonstrated in the right portion. $\times 200$. H. E.

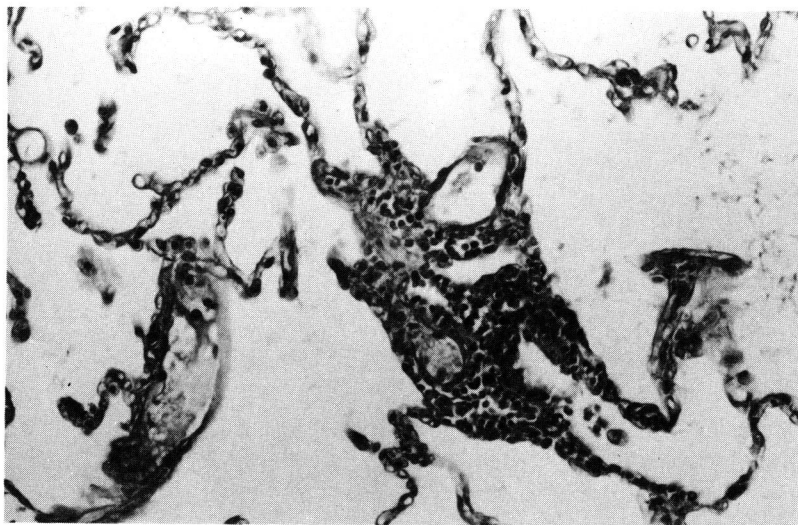


Fig. 11 Lymphocytic infiltrations in the alveolar interstitium. $\times 200$. H. E.

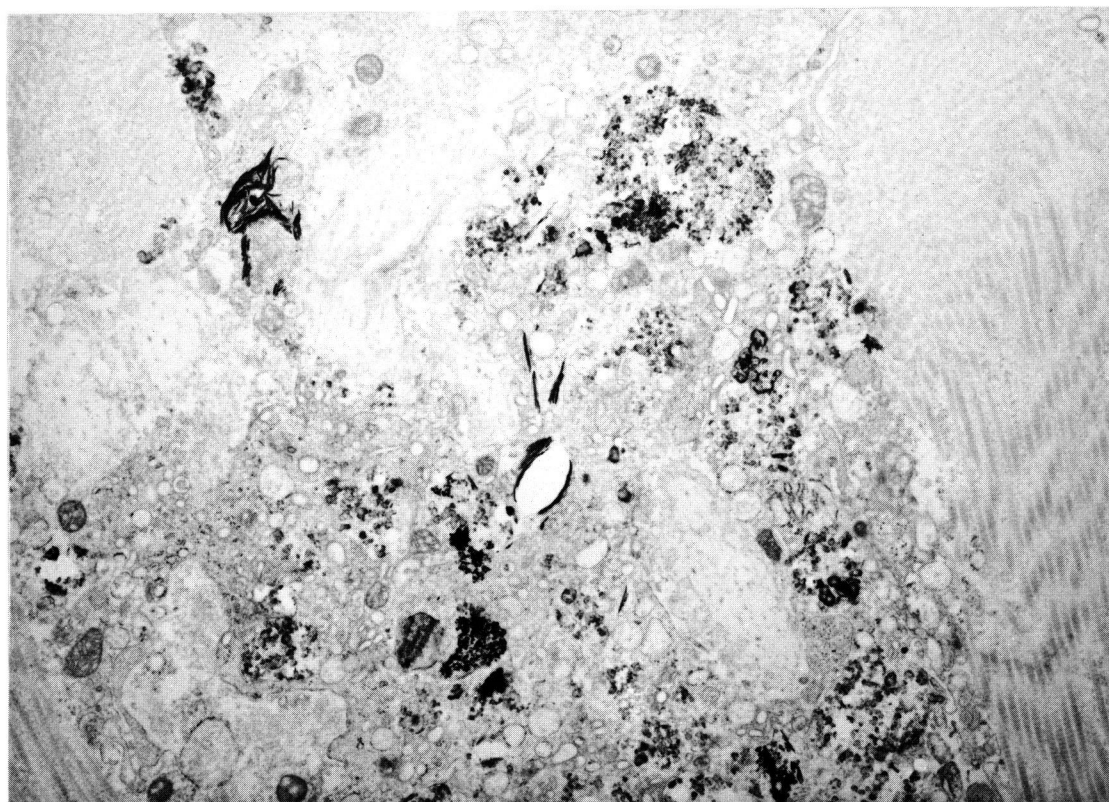


Fig. 12 Spreading asbestos-fibers and anthracotic materials with degenerated macrophages in the collagenous connective tissue. $\times 10000$.

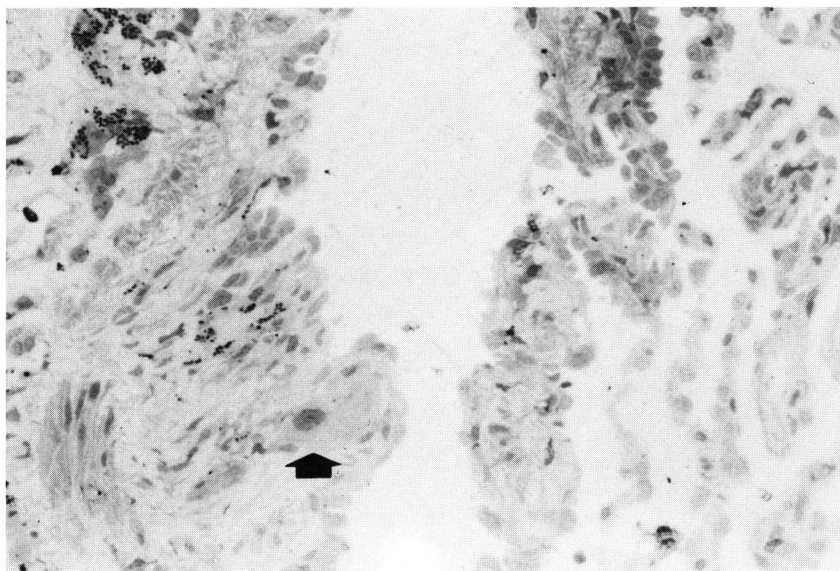


Fig. 13 Asbestos-body (arrow) located separately from fibrous tissues in the bronchiole. $\times 200$. Toluidine-blue.

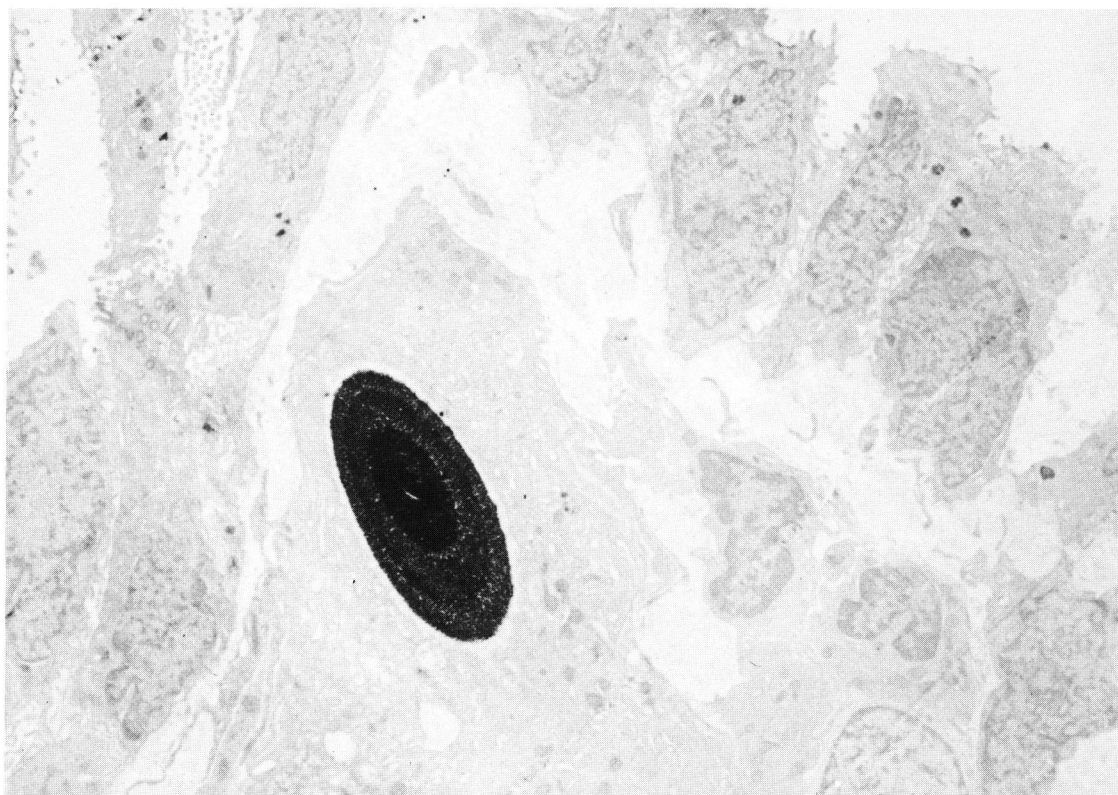


Fig. 14 Electronmicroscopic photograph of the core and envelope of the asbestosbody. $\times 5000$.

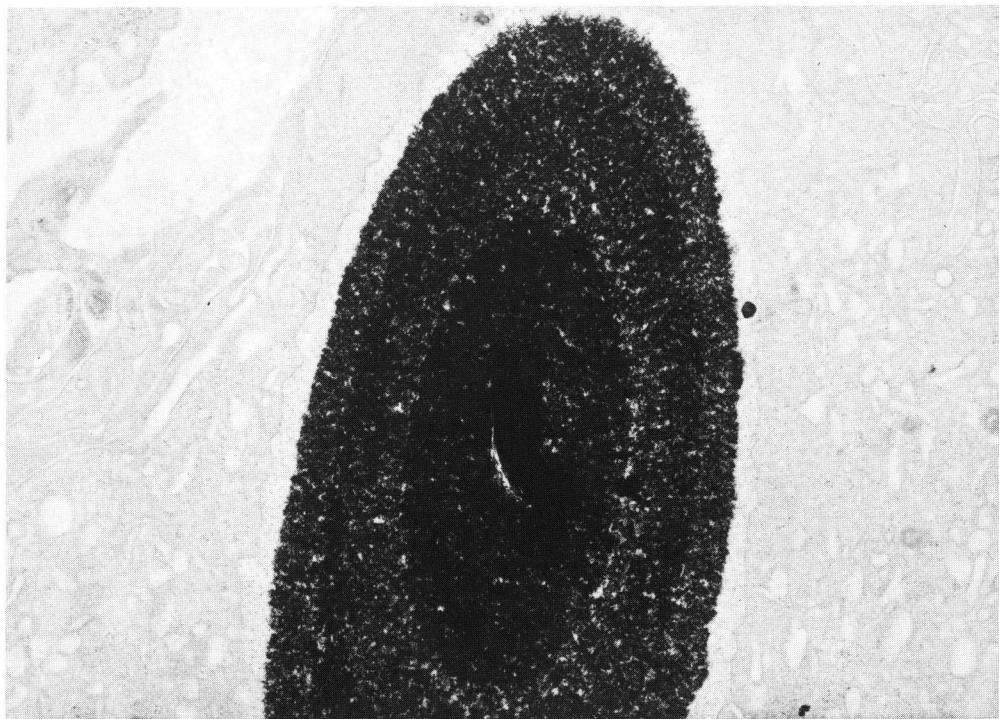


Fig. 15 A high power view of the same asbestos-body as seen in photograph 14. $\times 12000$.

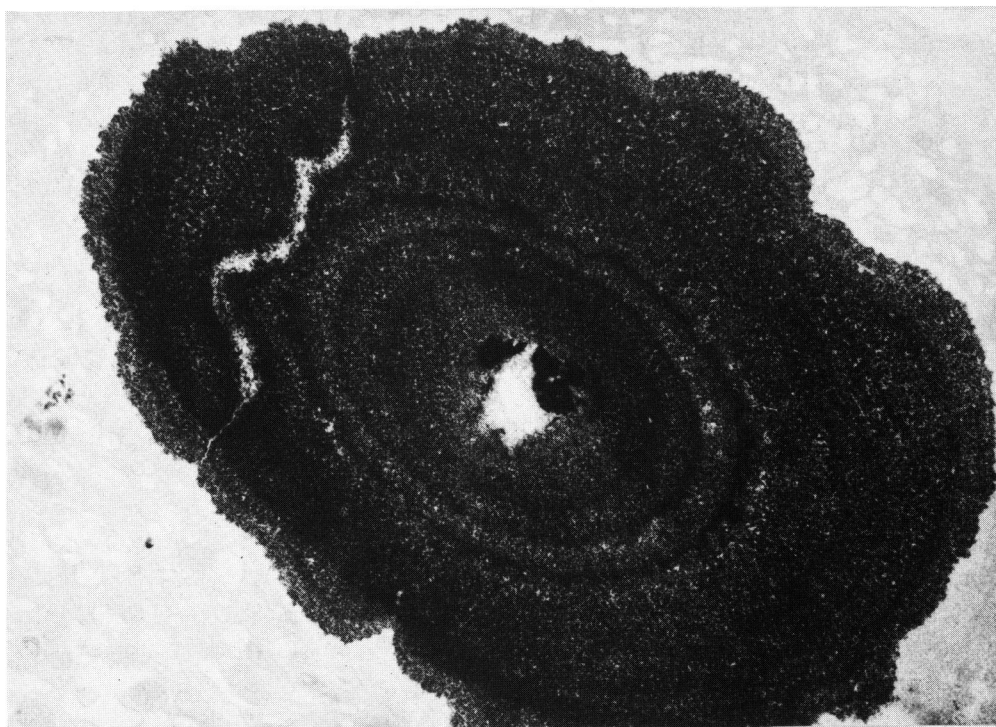


Fig. 16 An another electronmicroscopic view of the core and envelope of the asbestos-body. $\times 12000$.

1~3 μm 程の線維束を含んでいた(Fig. 12). 同様の細胞は間質の血管外壁やまれには肺胞壁の肺胞上皮細胞直下にも観察されたが、膠原線維内に埋没して存在する場合などでは、しばしば核の変形、核膜消失や細胞膜、食食膜の破壊、消失があり、石綿線維を含む食食物が細胞外の膠原線維間に散在していることも多くみられた。

3・4・2 石綿小体の電顕所見

矢じり型などの定型的な石綿小体に遭遇することはできなかったが、電顕標本の厚切り切片を詳細に検索することにより、17個中4個の組織標本において、細気管支周辺の結合繊維外縁部ないしは肺胞壁内に、黄褐色のいわゆる石綿小体を認めることができた(Fig. 13). 電顕的には、これらはいずれも中心部に石綿線維様の濃染線維束をもち、その周囲を同心円状の濃淡を示しつつ、細顆粒状濃染物質がとりかこむ特徴的な形状を示し、大きさは大きいもので直径10 μm 内外で、長円形ないし花冠状の状態を示した(Fig. 14~16). 前述のマクロファージに隣接して存在する場合もあったが、多くは肺胞壁に存在する線維芽細胞内あるいは細胞突起間に存在し、炭塵性の顆粒や裸の石綿線維と離れて存在した。なお、観察した範囲において、石綿症の電顕所見として報告されているII型肺胞上皮細胞の腫大増生や細胞質の硝子様封入体は認められなかった。

4 考 察

我々は今回、胸部異常陰影の指摘された低濃度石綿曝露者33名から90個の経気管支的生検肺組織を得て、連続切片を作製、これを光顕的に検索し、90個中72個(80%)に石綿小体を認めた。さらにTable 2に示すごとく、生検を行った33名全員に石綿小体の存在を確認し、石綿症の診断を得ることができたのである。0.2 cm^3 程の小さい肺組織切片内に、多い症例では15個(症例20)もの石綿小体が観察され、5個以上観察された(+)の標本数は13個であった。生検を行った33名はいずれも15~40年間、蒸気機関車修理に従事し、就職初年から生検までの観察期間は少ない人で21年、ほとんどは30年以上に及んでおり、長期間の低濃度石綿曝露に遭遇したわけであるが、実際の石綿曝露の程度は業務内容によっても異なり、これを定量化することはむずかしく、従って発見された石綿小体の数との関連を問題にすることはできなかった。しかし、胸部の軽い異常陰影のほかはほとんど無症状に経過している33名の全員から石綿小体が検出され、しかもその一部標本にはかなり高率に石綿小体が発見されたという事実は、

今後、予防医学的な見地からも、同工場従業員全員の十分な経過観察が必要であることを如実に示していると思われる。職場、市街地での石綿汚染の機会の増加とともに、一般市民の低濃度石綿曝露の可能性が指摘され、剖検肺組織のアルカリ処理等の抽出方法により、その20~40%に石綿小体を発見しうるとする報告もあるが²²⁻²⁵⁾、我々が通常の一般市民の剖検肺組織標本内に、光顕的に石綿小体を観察することは非常にまれなことである。なお、職場における低濃度長期石綿曝露の症例として、英国の造船所における101名の臨床的石綿症の報告があるが²⁶⁾、生検その他による病理学的検索は行われていない。

以上の石綿小体の存在と共に、これまで石綿症肺病変の特徴としてあげられているのは、細気管支周辺から肺実質に拡がる間質線維化と胸膜の線維性肥厚で^{2-10,17)}、いずれも肺内に吸入された石綿の直接的影響によることは、ラットやハムスターを用いた実験によっても確められている^{19,27-31)}。また軽度~中等度石綿症の症例では、線維化の程度と石綿小体の数との間に正の相関があることが報告されている²²⁾。今回の我々の検索では、観察組織片が小さいものであるにもかかわらず、90個中51個(56.7%)に細気管支又は血管周囲の結合組織の増加を認め、そのうち43個(84.3%)の高率に石綿小体が発見された。また臓側胸膜の線維性肥厚は、胸膜の採取されていた35個中34個に認められ、このうち32個(94.1%)に石綿小体が確認された。増生した間質結合組織や、胸膜下の結合組織内には、多数の塵埃細胞が存在したが、その部分には通常、黒色顆粒のみで、黄褐色の石綿小体は、これらから少し離れた部分、すなわち、線維性結合組織の最も発達した部分から少し離れた個所に存在するのが普通で、肺胞壁の細胞(septal cell)、あるいは肺胞腔内の肺胞マクロファージ内に存在するようにみえた。

吸入された石綿線維は、呼吸細気管支、肺胞管壁に吸着、マクロファージに食食され、細分化され²⁹⁾、その後、長い期間をかけてその線維表面に鉄や蛋白を吸着させ、石綿小体となる^{2,19)}。しかし、吸入された石綿線維の全てが石綿小体となるのではなく、実際には、その周辺に石綿小体1個に対し、5000~10000個の割合で、微細な石綿線維が多数存在し、石綿小体ではなくて、むしろこの裸の石綿線維(uncoated fiber)に病因的意義があると考えられている²²⁻³¹⁾。本研究ではこのことが光顕所見とともに電顕的観察によっても確認された。すなわち増加した間質結合組織内に存在する塵埃細胞の細胞質内やその周辺に、炭塵と考えられる黒色不

定形顆粒に混じて、これまでクリソタイルの石綿線維として報告されたと同様の、比較的柔軟な印象を与える細線維の束が高頻度に発見されたのである。

一方、電顕的に石綿症の肺組織内に石綿小体を発見することは、その頻度が少ないこともあってかなり困難であり、これまでその報告は少ないが^{19,30,32)}、我々は17個の電顕包埋組織のうち4個に鉄さび小体を観察し、その電顕像がこれまでの報告と全く一致することから、これらが石綿小体であると確信している。ほとんどの場合、石綿小体は線維性結合組織の増生を伴う塵埃細胞の集団からやや離れて存在し、付着や貪食を示すマクロファージとともに肺胞腔や、肺胞管壁の線維芽細胞の細胞質内あるいは細胞突起間に観察され、前述の裸の石綿線維とは明らかに異った部分に存在することは注目される。

石綿症の成因、すなわち肺内間質結合組織や胸膜下結合組織の増加が何故惹起されるのかについては種々議論はあるものの、結論は出ていないように思われる²⁾。表面に鉄や蛋白を付着させた石綿小体自体は組織障害を起さないらしいということは、これまでも数人の研究者により報告されており²⁾、本研究においても、石綿小体は通常、増生した間質結合組織の部位からやや離れて存在したことなどから、この考え方を肯定したいと考える。先きに述べたように裸の石綿線維 (uncoated fiber) が線維化に働くと考えられるが、その機序については議論の多いところである^{2,20)}。石綿線維の鋭利な形状が組織を障害し、炎症をひきおこすことが原因だとする考え方があるが、電顕でみるクリソタイルの石綿線維に関しては、さほど鋭利とは思われず、またより鋭利な形状を示すガラス線維は、石綿の場合のような反応をおこさないとする報告がある³³⁾。また肺組織における免疫反応、すなわち免疫担当細胞から出された何らかの humoral mediator が、間質結合組織の増生をひきおこすのではないかという考え方もあるが³⁴⁻³⁶⁾、直接的な証拠に乏しく、本研究においても、間質結合組織内、特に裸の石綿線維の豊富な塵埃細胞の周辺に、リンパ球が集積する傾向は必ずしも認められなかった。組織内で石綿線維の成分である珪酸が遊離して線維化をひき起こすのではないかという考え方もあるが、石綿のなかでは、クリソタイルは最も溶解しやすいが、線維化は起こす能力に乏しいことが知られ、また Gross は³³⁾、実験動物を使って、クリソタイルの主成分である珪酸マグネシウムを気道に注入したけれども、石綿症の変化を起こすことができなかったと述べている。

今回の電顕的観察において、裸の石綿線維が、間質

結合組織内に存在する塵埃細胞内に多数含まれ、またこの塵埃細胞の変性、崩壊像がしばしば観察されたことは重視すべき所見であろう。塵埃細胞は元来マクロファージに由来し、細胞質内に多数の lysosome 顆粒を有しているので、この細胞の崩壊により lysosome 内の酵素が組織内に放出され、組織障害と線維化を起こすものと考えられる^{37,38)}。

今回の研究では、長期間の低濃度石綿曝露というだけでなく、工場内の環境における石綿濃度や各個人における石綿曝露の程度を定量化することはできなかったが、検索した小さな生検肺組織内においてすら、高頻度の石綿小体、石綿線維の存在と、程度は軽いが明瞭な石綿症の存在を確認することができた。光顕レベルで石綿小体や間質の線維化などを確認することは勿論重要であるが、更に電顕観察を応用すれば、比較的容易に石綿線維の存在を高頻度に観察できることが判明した。今回我々が対象としたような長期間低濃度石綿曝露者における肺癌、胸膜中皮腫の高頻度発生は知られていないが、今後充分な健康管理、経過観察が必要と思われる。

5 結 論

長期間 (15~40 年間) の低濃度石綿曝露者と考えられる、蒸気機関車修理工場従業員のうち、胸部 X 線上石綿症の疑いのあった 33 名について経気管支的肺生検を施行し、得られた合計 90 個の組織標本の連続切片を用いた検索によって 72 個 (80.0%) の高率に石綿小体を認め、また個人別には、検索対象の 33 名全員に石綿小体を確認、石綿症と診断することができた。また、小さい生検標本であるにもかかわらず、情報の得られた 83 個中 51 個 (56.7%) に何らかの間質線維化を観察し、同時にこのなかやその他の肺胞腔内などに多数の塵埃細胞を認めた。石綿小体は通常、塵埃細胞の集簇を伴う線維性結合組織増生部からやや離れた肺胞、細気管支壁、肺胞腔内のマクロファージや線維芽細胞内に存在するようにみえた。14 症例より得られた 17 個の生検肺組織について電顕的検索を行い、全例について間質内に塵埃細胞の存在と、その細胞質内およびその周辺に裸の石綿線維を多数認めた。石綿小体は 3 症例 (4 個) の標本内に認められたにすぎないが、いずれも塵埃細胞の集簇を伴う線維性結合組織増生部からやや離れた肺胞内、または細気管支壁外側の線維芽細胞内に観察された。裸の石綿線維と石綿小体の石綿症形成起序における役割について考察を加えた。

文 献

1. Speil, S. and Leimweber, J. P.: Asbestos minerals in modern technology. *Environ. Res.* **2**, 166-208 (1969).
2. Dunnill, M. S.: *Industrial lung disease*. In *Pulmonary Pathology*, 399-438, Churchill Livingstone, London (1982).
3. Selikoff, I. J., Churg, J. and Hammond, E. C.: The occurrence of asbestos amongst insulation workers in the U. S. *Ann. NY Acad. Sci.* **132**, 139-155 (1965).
4. Hueper, W. C.: Occupational and non-occupational exposure to asbestos. *Ann. NY Acad. Sci.* **132**, 184-195 (1965).
5. 瀬戸好澄: 石綿作業と肺疾患. *労働の科学* **26**, 4-12 (1971).
6. 安戸真司, 塚越兼吉, 柴竹知代子, 牛窪清子, 岩井和郎: 肺の石綿汚染に関する研究. 第1報肺及び喀痰よりの石綿小体検出率. *日胸疾会誌* **14**, 728-735 (1976).
7. Becklake, M. R.: Asbestos related diseases of the lung and other organs: Their epidemiology and implication for clinical practice. *Am. Rev. Respir. Dis.* **114**, 187-227 (1976).
8. Kannerstein, M., Churg, J., McCaughey, W. T. E. and Selikoff, J.: Pathogenic effects of asbestos. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **101**, 623-628 (1977).
9. Casey, K. R., Rom, W. N. and Moatamed, F.: Asbestos-related diseases. *Clin. Chest Med.* **2**, 179-202 (1981).
10. Craighead, J. E., Abraham, J. L., Churg, A., Green, F. H. Y., Kleinerman, J., Patt, P. C., Seemayer, T. A., Vallyathan, V. and Weill, H.: The pathology of asbestos-associated disease of the lungs and pleural cavities: Diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **106**, 544-596 (1982).
11. 菊地弘毅, 平賀洋明: 石綿曝露者に関する臨床的並びに疫学的検討. *札幌医学雑誌* **52**, 599-612 (1983).
12. Newhouse, M. L. and Thompson, H.: Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Brit. J. Ind. Med.* **22**, 261-269 (1965).
13. 松下秀鶴, 河合清之: アスベストの発癌性. *労働の科学* **26**, 14-21 (1971).
14. Kannerstein, M. and Churg, J.: Pathology of carcinoma of the lung associated with asbestos exposure. *Cancer* **30**, 14-21 (1972).
15. 松田 実, 瀬戸好澄: 石綿肺に合併した肺癌のレ線学および病理学的考察. *日胸疾会誌* **16**, 846-853 (1978).
16. Hasan, F., Nash, G. and Kazemi, H.: Asbestos exposure and related neoplasia: The 28 year experience of major urban hospital. *Am. J. Med.* **65**, 649-654 (1978).
17. Thomson, J. G., Kaschula, R. O. C. and MacDonald, R. R.: Asbestos as a modern urban hazard. *South African Med. J.* **37**, 77-81 (1963).
18. Ashcroft, T.: Asbestos bodies in routine necropsies on Tyneside: A pathological and social study. *Brit. Med. J.* **1**, 614-618 (1968).
19. Suzuki, Y. and Churg, J.: Structure and development of the asbestos body. *Am. J. Pathol.* **55**, 79-107 (1969).
20. Suzuki, Y. and Churg, J.: Formation of the asbestos-body: A comparative study with 3 types of asbestos. *Environ. Res.* **3**, 107-118 (1970).
21. 松田 実: アスベスト小体に関する研究, 第1報: 剖検肺からのアスベスト小体の検出. *日胸疾会誌* **13**, 40-43 (1975).
22. Ashcroft, T. and Heppleston, A. G.: The optical and electromicroscopic determination of pulmonary asbestos fiber concentration and its relation to the human pathological reaction. *J. Clin. Pathol.* **26**, 224-234 (1973).
23. Churg, A. M. and Warnock, M. L.: Correlation of quantitative asbestos body counts and occupation in urban patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **101**, 629-634 (1977).
24. Churg, A. and Warnock, M. L.: Analysis of the core of Ferruginous (asbestos) bodies from the general population. III. Patients with environmental exposure. *Lab. Invest.* **40**, 622-626 (1979).
25. Churg, A. and Warnock, M. L.: Asbestos fibers in the general population. *Am. Rev. Respir. Dis.* **122**, 669-677 (1980).
26. Murphy, R. L. H., Gaensler, E. A., Ferris, B. G., Fitzgerald, M., Solliday, N. and Morrissey, W.: Diagnosis of "Asbestosis". Observations from a longitudinal survey of shipyard pipe coverers. *Am. J. Med.* **65**, 488-498 (1978).
27. Wagner, J. C.: Asbestosis in experimental animals. *Br. J. Ind. Med.* **20**, 1-12 (1963).
28. Wagner, J. C., Berry, B., Skidmore, J. W. and Timbrell, V.: The effect of the inhalation of asbestos in rats. *Brit. J. Cancer* **29**, 252-269 (1974).
29. Davis, J. M. G., Beckett, S. T., Bolton, R. E., Collings, P. and Middleton, A. P.: Mass and number of fibers in the pathogenesis of asbestos

- related lung disease in rats. *Brit. J. Cancer* **37**, 673-688 (1978).
30. Brody, A. R. and Hill, L. H.: Interstitial accumulation of inhaled chrysotile asbestos fibers and consequent formation of microcalcification. *Am. J. Pathol.* **109**, 107-114 (1982).
31. Pinkerton, K. E., Praff, P. C., Brody, A. R. and Crapo, J. D.: Fiber localization and its relationship to lung reaction in rats after inhalation of chrysotile asbestos. *Am. J. Pathol.* **117**, 484-498 (1984).
32. Davis, J. M. G., Gross, P. and DeTreville, R. T. P.: "Ferruginous bodies" in guinea pigs. Fine structure produced experimentally from minerals other than asbestos. *Arch. Pathol.* **89**, 364-373 (1970).
33. Gross, P., Tuma, J. and DeTreville, R. T. P.: Lungs of workers exposed to fiberglass. A study of their pathological changes and their dust content. *Arch. Environ. Health* **23**, 67-76 (1971).
34. 姜健 栄, 瀬良好澄, 大河内寿一, 山村雄一: 石綿肺における免疫異常, 日胸疾会誌 **12**, 515-521 (1974).
35. Huuskonen, M. S., Räsänen, J. A. and Härkönen, H.: Asbestos exposure as a cause of immunological stimulation. *Scand. J. Respir. Dis.* **59**, 326-332 (1978).
36. Lange, A., Smolike, R., Chmielarczyk, W., Garn-carek, D. and Gielgier, Z.: Cellular immunity in asbestosis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **26**, 899-903 (1978).
37. Allison, A. C.: Lysosomes and the toxicity of particulate pollutants. *Arch. Int. Med.* **128**, 131-138 (1971).
38. Allison, A. C. and Morgan, D. M. L.: Effects of silica, asbestos and other particles on macrophage and neutrophil lysosomes. *Front. Biol.* **48**, 149-159 (1979).
-
- 別刷請求先:
(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学病理学第1講座 矢吹泰行